

Rec'd FPTO 04 OCT 2004  
PCT/JP03/14263

#2

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

10.11.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

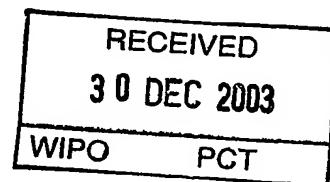
This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年11月29日

出願番号  
Application Number: 特願2002-347801

[ST. 10/C]: [JP2002-347801]

出願人  
Applicant(s): 森永乳業株式会社

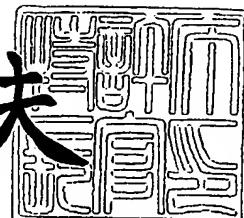


PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年12月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 P-B0259  
【提出日】 平成14年11月29日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61K 35/20  
【発明の名称】 プロテアーゼ阻害剤  
【請求項の数】 7  
【発明者】  
【住所又は居所】 徳島県徳島市山城町西浜傍示180番 徳島文理大学  
健康科学研究所内  
【氏名】 勝沼 信彦  
【特許出願人】  
【識別番号】 000006127  
【氏名又は名称】 森永乳業株式会社  
【代理人】  
【識別番号】 100089244  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 遠山 勉  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100090516  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 松倉 秀実  
【選任した代理人】  
【識別番号】 100100549  
【弁理士】  
【氏名又は名称】 川口 嘉之  
【連絡先】 03-3669-6571

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 012092

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 プロテアーゼ阻害剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 カゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含有するシステインプロテアーゼ阻害剤。

【請求項 2】 カゼイン又はその部分ペプチドがヒト又はウシ由来である請求項 1 に記載のシステインプロテアーゼ阻害剤。

【請求項 3】 以下の (A) 又は (B) に示すカゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含有するシステインプロテアーゼ阻害剤。

(A) 配列表の配列番号 1 に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号 133～151 のアミノ酸配列を有するペプチド。

(B) 配列表の配列番号 1 に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号 133～151 のアミノ酸配列を有するペプチドであって、1 又は複数のアミノ酸の置換、欠失、挿入、付加、又は逆位を含み、且つシステインプロテアーゼ阻害活性を有するペプチド。

【請求項 4】 以下の (C) 又は (D) に示すカゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含むシステインプロテアーゼ阻害剤。

(C) 配列表の配列番号 2 に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号 142～160 のアミノ酸配列を有するペプチド。

(D) 配列表の配列番号 2 に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号 142～160 のアミノ酸配列を有するペプチドであって、1 又は複数のアミノ酸の置換、欠失、挿入、付加、又は逆位を含み、且つシステインプロテアーゼ阻害活性を有するペプチド。

【請求項 5】 システインプロテアーゼが関与する疾患の予防・治療剤である請求項 1～4 のいずれか一項に記載のシステインプロテアーゼ阻害剤。

【請求項 6】 システインプロテアーゼが関与する疾患が、骨粗鬆症又は悪性腫瘍性高カルシウム血症である請求項 5 に記載のシステインプロテアーゼ阻害剤。

【請求項 7】 請求項 1～4 のいずれか一項に記載のシステインプロテア-

ゼ阻害剤を添加してなる飲食品組成物又は飼料組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含有するシステムプロテアーゼ阻害剤に関するものであり、骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症等の予防・治療剤、並びに飲食品及び飼料等に利用することが可能なシステムプロテアーゼ阻害剤である。

【0002】

【従来の技術】

活性中心にチオール基を有する蛋白分解酵素はシステインプロテアーゼ（チオールプロテアーゼ）と総称されている。カテプシンL、カテプシンBは、カルシウム依存性中性プロテアーゼ（CAMP）、パパイン、フィシン、プロメライン等とともに代表的なシステインプロテアーゼの一つである。そしてこれらシステインプロテアーゼに対して阻害作用を有する物質は、システインプロテアーゼが関与するとされる疾患、例えば筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、頭部外傷時の意識障害や運動障害、多発性硬化症、末梢神経のニューロパシー、白内障、炎症、アレルギー、劇症肝炎、骨粗鬆症、高カルシウム血症、乳癌、前立腺癌、前立腺肥大症の治療薬として、あるいは癌の増殖抑制、転移予防薬、血小板の凝集阻害薬として期待される。また、近年に至り、勝沼等の研究によってカテプシンL、カテプシンBと骨粗鬆症乃至悪性腫瘍性高カルシウム血症の関係が解明され、それによって、とりわけカテプシンL阻害剤の骨粗鬆症治療剤乃至悪性腫瘍性高カルシウム血症治療剤としての医薬への適用が注目されつつある（例えば、非特許文献1を参照）。骨組織においては、骨芽細胞（osteoblast）による骨形成と、破骨細胞（osteoclast）による骨吸収が生涯を通じて行われており、成長期には骨形成が骨吸収を上回ることにより骨重量が増加し、一方老年期には逆に骨吸収が骨形成を上回るために骨重量が減少し、骨粗鬆症の発症となる。これら骨粗鬆症の原因としては様々なものがあるが、特に骨崩壊（骨吸収）を主原因の一つとして挙げることができる。これを更に2つ

の原因に分けると次のようになる。即ち、一つはカルシウムの吸収と沈着不全に起因するものであり、更に詳しくはカルシウムの供給量、転送、吸収、及び沈着が関係するものであり、ビタミンD誘導体、女性ホルモン（エストロゲン）等が関与していると考えられる。いま一つは、骨支持組織であるコラーゲンの分解促進を内容とするものであり、破骨細胞内リソゾームから分泌されるシステインプロテアーゼ群、中でも特にカテプシンL、カテプシンBによる骨コラーゲン分解が主たる原因である。破骨細胞内のリソゾームから分泌されたこれらカテプシンL及びBは骨組織中のコラーゲンの分解を促進し、それによって古い骨は溶解され、ヒドロキシプロリンとともにカルシウムが血中に遊離放出させられる。従つて、カテプシンL及びBのコラーゲン分解能を阻害することによって過剰な骨崩壊を防止することが可能であり、ひいては骨粗鬆症の治療が可能となる。これら骨粗鬆症の治療剤としては、エストロゲン、タンパク同化ホルモン、カルシウム剤、ビタミンD、カルシトニン、あるいはビスホスホネート等が知られている。またカテプシンL阻害、カテプシンB阻害のいわゆるシステインプロテアーゼ阻害を作用機序とする骨粗鬆症治療剤についてもいくつかのシステインプロテアーゼ阻害剤をもちいた骨粗鬆症治療剤の開発が進められているが、さらなる骨粗鬆症治療剤の開発が望まれている。

#### 【0003】

一方、高カルシウム血症は、血清中のカルシウム濃度が正常値以上となる代謝異常であり、腫瘍患者に多く見受けられる。これを放置した場合、患者の寿命は10日程度であると言われている。原因の多くは腫瘍の骨転移である。腫瘍が骨に転移すると、骨破壊が起こり、カルシウムが血中に放出される。このカルシウムは腎臓で処理されるが、骨破壊のスピードが腎臓の処理能力を上回ったとき、高カルシウム血症の発現となる。治療方法としては、フロセミドを併用した生理的食塩水の輸液を用いることにより腎臓からのカルシウム排泄を促進する方法や、骨粗鬆症治療薬であるカルシトニンを使用する方法等が知られている。即ち、骨吸収を抑制するがごとき骨粗鬆症治療薬は悪性腫瘍性高カルシウム血症の治療剤としても有効であるといえる。

#### 【0004】

本発明者らにより、このような目的に使用し得るシステインプロテアーゼ阻害剤としてすでに以下の公報が開示されている。

- (1) カテプシンL特異的阻害ポリペプチド（特許文献1）
- (2) チオールプロテアーゼ阻害剤（特許文献2）
- (3) バリン誘導体およびその用途（特許文献3）
- (4) チオールプロテアーゼ阻害剤（特許文献4）
- (5) FA-70C1物質（特許文献5）
- (6) FA-70D物質、その製造法及びその用途（特許文献6）

しかしながら、さらに、抗原性のない、安全な素材として使えるシステインプロテアーゼ阻害剤の開発が望まれていた。

#### 【0005】

他方、これまでに、母乳中にプロテアーゼ阻害物質が存在することが知られている。母乳に含まれるプロテアーゼ阻害物質として知られているものとしては、 $\alpha_1$ -アンチキモトリプシン、 $\alpha_1$ -アンチトリプシンが挙げられ、インター $\alpha_2$ -トリプシン阻害物質、 $\alpha_2$ -アンチプラスミン、 $\alpha_2$ -マクログロブリン、アンチトロンビンIII、アンチロイコプロテアーゼなどの阻害剤等も微量含まれている（例えば、非特許文献2を参照）。

#### 【0006】

乳中において、システインプロテアーゼ阻害活性を有するタンパク質については、すでに以下の公報が開示されている。

- (1) 牛初乳由来の糖鎖を有する分子量約57kDaの新規システインプロテアーゼインヒビター（特許文献7）
- (2) 牛初乳由来の分子量16±2kDa又は13±2kDaの新規システインプロテアーゼインヒビター（特許文献8）
- (3) 人乳由来の分子量16±2kDa又は13±2kDaの新規タンパク質およびその製造方法（特許文献9）

#### 【0007】

ほ乳類乳に多量に含有されるタンパク質として、ラクトフェリン及び $\beta$ -カゼインなどが挙げられる。カゼインは、 $\alpha$ s-カゼイン、 $\beta$ -カゼイン及び $\kappa$ -カ

ゼインに分類され、人乳中のカゼインは、 $\beta$ -カゼインがほとんどであり、 $\alpha$ s-カゼインは存在しないか、又は痕跡程度認められるのみであるが、牛乳中のカゼインは、 $\alpha$ s-カゼイン、 $\beta$ -カゼインをほぼ等量含む。カゼインは栄養成分としての働きの他に、最近ではそのタンパク質の一次構造に潜在的に含まれるカルシウム吸収促進作用やマクロファージ貪食活性化作用を有する生理活性ペプチド等が発見され、注目を集めている。また、カゼインは高い栄養価とともに、乳製品の原材料として、例えば、チーズ、ヨーグルト、スキムミルク等の様々な食品に加工処理され、我々の食生活に寄与している。

#### 【0008】

カゼインを利用した発明としては、本出願人により、すでに $\kappa$ -カゼイン又は $\kappa$ -カゼインの加水分解物を有効成分とする動脈硬化防止剤（特許文献10）が開示されている。

また、ヒト乳から分離した $\beta$ -カゼイン若しくはその組換え形態又はそのいずれかの水解物は、インフルエンザ菌のヒト細胞への付着の阻害（特許文献11）、及び哺乳動物細胞のRSウィルス（Respiratory Syncytial Virus）感染阻害（特許文献12）が開示されている。

更に、 $\beta$ -カゼイン加水分解物のアンジオテンシン変換酵素阻害活性（特許文献13及び14）が開示されている。

しかしながら、カゼイン及びその部分ペプチドがシステインプロテアーゼ阻害作用を有することは知られていない。

#### 【0009】

##### 【特許文献1】

特開平7-179496号公報

##### 【特許文献2】

特開平9-221425号公報

##### 【特許文献3】

特開2001-139534号公報

##### 【特許文献4】

特開平7-242600号公報

**【特許文献 5】**

特開2000-72797号公報

**【特許文献 6】**

国際公開第97/31122号パンフレット

**【特許文献 7】**

特開平7-2896号公報

**【特許文献 8】**

特開平7-126294号公報

**【特許文献 9】**

特開平10-80281号公報

**【特許文献 10】**

特開平8-81388号公報

**【特許文献 11】**

特表平10-500101号公報

**【特許文献 12】**

特表平10-500100号公報

**【特許文献 13】**

特開平6-128287号公報

**【特許文献 14】**

特開平6-277090号公報

**【非特許文献 1】**

勝沼信彦著、「BIO media」、第7巻、第6号、第73~77ページ、1992年

**【非特許文献 2】**

清澤功著、「母乳の栄養学」、金原出版、第80~81ページ

**【0010】****【発明が解決しようとする課題】**

本発明は、食品素材として幅広く利用することが可能であり、骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症等の予防・治療剤、並びに各種飲食品及び飼料等に利用

することができる、汎用性の高いシステインプロテアーゼ阻害剤を提供することを目的としている。

### 【0011】

#### 【課題を解決するための手段】

本発明者は、抗原性のない、安全な素材として利用する事が可能なシステインプロテアーゼ阻害物質を鋭意検索した結果、乳由来のタンパク質であるカゼイン及びカゼイン由来のペプチドフラグメントにシステインプロテアーゼ阻害活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

### 【0012】

本発明の要旨は以下の（1）～（7）のとおりである。

（1）カゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含有するシステインプロテアーゼ阻害剤。

（2）カゼイン又はその部分ペプチドがヒト又はウシ由来である前記（1）に記載のシステインプロテアーゼ阻害剤。

（3）以下の（A）又は（B）に示すカゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含有するシステインプロテアーゼ阻害剤。

（A）配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号133～151のアミノ酸配列を有するペプチド。

（B）配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号133～151のアミノ酸配列を有するペプチドであって、1又は複数のアミノ酸の置換、欠失、挿入、付加、又は逆位を含み、且つシステインプロテアーゼ阻害活性を有するペプチド。

（4）以下の（C）又は（D）に示すカゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含むシステインプロテアーゼ阻害剤。

（C）配列表の配列番号2に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号142～160のアミノ酸配列を有するペプチド。

（D）配列表の配列番号2に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号142～160のアミノ酸配列を有するペプチドであって、1又は複数のアミノ酸の置換、欠失、挿入、付加、又は逆位を含み、且つシステインプロテアーゼ

阻害活性を有するペプチド。

(5) システインプロテアーゼが関与する疾患の予防・治療剤である前記(1)～(4)のいずれかに記載のシステインプロテアーゼ阻害剤。

(6) システインプロテアーゼが関与する疾患が、骨粗鬆症又は悪性腫瘍性高カルシウム血症である前記(5)に記載のシステインプロテアーゼ阻害剤。

前記(1)～(4)のいずれかに記載のシステインプロテアーゼ阻害剤を添加してなる飲食品組成物又は飼料組成物。

### 【0013】

#### 【発明の実施の形態】

次に、本発明の好ましい実施態様について詳細に説明する。ただし、本発明は以下の好ましい実施態様に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。尚、本明細書において百分率は特に断りのない限り質量による表示である。

### 【0014】

本発明は、カゼイン又はその部分ペプチドを有効成分として含有するシステインプロテアーゼ阻害剤である。本発明に用いられるカゼインとしては、市販の各種カゼイン、若しくはヒト、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ等の乳等から常法（例えば、尿素硫安法）により単離したもの、又は遺伝子組換え技術等によって生産されたものであってよい。ヒトの $\beta$ -カゼインのアミノ酸配列を配列番号1、ウシの $\beta$ -カゼインのアミノ酸配列を配列番号2に示す。

### 【0015】

本発明に用いられるカゼインの部分ペプチドとしては、例えば、前記カゼインを酸又はプロテアーゼにより公知の方法で加水分解することにより製造することができ、一例としては、カゼインを100mMのトリス塩酸緩衝液(pH8.5)中でリシルエンドペプチダーゼにより35℃で3時間以上消化することにより行うことができる。本発明に用いられるカゼインの部分ペプチドは、加水分解物中に混合物として含まれた形態で用いても良く、また常法に従って高速クロマトグラフ法等により精製した形態で使用することも可能である。

### 【0016】

本発明においては、カゼイン又はカゼインの部分ペプチドを単独で使用することも、両者を併用して使用することも可能である。また、カゼインの部分ペプチドは、1種を単独で使用することも、複数種を混合して用いることも可能である。

### 【0017】

本発明において使用することができるカゼイン又はカゼインの部分ペプチドの好ましい形態としては、ヒト $\beta$ -カゼインのアミノ酸配列である配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号133～151のアミノ酸配列を有するペプチド、及びウシ $\beta$ -カゼインのアミノ酸配列である配列番号2に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号142～160のアミノ酸配列を有するペプチドを例示することができる。なお、配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列、及び配列表の配列番号2に記載のアミノ酸配列のうち、アミノ酸番号1～15はシグナル配列である。

### 【0018】

これらのうち、配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、アミノ酸番号133～151のアミノ酸からなるペプチド、及び配列表の配列番号2に記載のアミノ酸配列のうち、アミノ酸番号142～160のアミノ酸からなるペプチドもシステインプロテアーゼ阻害活性を有し、本発明のシステインプロテアーゼ阻害剤に用いることができる。また、カゼイン自体がシステインプロテアーゼ阻害活性を有することから、配列表の配列番号1のアミノ酸番号133～151を含み、N末端側もしくはC末端側又はその両方に配列を延長させたアミノ酸配列を有するペプチド、及び、配列表の配列番号2のアミノ酸番号142～160を含み、N末端側もしくはC末端側又はその両方に配列を延長させたアミノ酸配列を有するペプチドも、システインプロテアーゼ阻害活性を有すると考えられる。

### 【0019】

これらのペプチドは、例えば、本発明によりシステインプロテアーゼ阻害活性領域が明らかになったので、該領域を含むアミノ酸配列に基づいて化学合成によって得ることもでき、また遺伝子組換え技術等により得ることもできる。例えば、該領域を含むアミノ酸配列をコードする塩基配列をもとに適当なプライマーを

作製し、該プライマーを用いて目的の塩基配列を含むcDNAを鑄型としてPCR等によって塩基配列を增幅し、得られた塩基配列を適当な発現系を用いて発現させることにより得ることができる。

### 【0020】

また、通常遺伝子においては、種、属、個体等の違いによって、1又は複数個の位置での1又は複数個の塩基の置換、欠失、挿入、付加、又は逆位等の変異が存在し、このような変異を有する遺伝子がコードするタンパク質のアミノ酸においても変異が生じることがあるので、本発明に用いることができるカゼイン及びカゼイン部分ペプチドにおいても、システインプロテアーゼ阻害活性が損なわれない範囲でこのような変異を含むことが可能である。本発明に用いることができるカゼイン又はカゼインの部分ペプチドとしては、配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号133～151のアミノ酸配列を有するペプチドであって、1又は複数のアミノ酸の置換、欠失、挿入、付加、又は逆位を含み、且つシステインプロテアーゼ阻害活性を有するペプチド、並びに配列表の配列番号2に記載のアミノ酸配列のうち、少なくともアミノ酸番号142～160のアミノ酸配列を有するペプチドであって、1又は複数のアミノ酸の置換、欠失、挿入、付加、又は逆位を含み、且つシステインプロテアーゼ阻害活性を有するペプチドが例示される。

複数とは、配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、アミノ酸番号133～151のアミノ酸、及び、配列表の配列番号2に記載のうち、アミノ酸番号142～160のアミノ酸において、アミノ酸残基のタンパク質の立体構造における位置や種類によっても異なるが、例えば、2から5個、好ましくは、2から3個である。また、配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、アミノ酸番号133～151のアミノ酸以外の範囲のアミノ酸、又は、配列表の配列番号2に記載のうち、アミノ酸番号142～160のアミノ酸以外の範囲のアミノ酸において、アミノ酸残基のタンパク質の立体構造における位置や種類によっても異なるが、例えば、2から10個、好ましくは、2から5個である。

### 【0021】

前記のようなカゼインタンパク質又はペプチドと実質的に同一のタンパク質又

はペプチドをコードする塩基配列は、例えば部位特異的変異法によって、特定の部位のアミノ酸残基が置換、欠失、挿入、付加、又は逆位を含むように塩基配列を改変することによって得られる。また、改変された塩基配列は従来知られている変異処理によっても取得されうる。変異を有する塩基配列は適当な細胞で発現させ、本発明の実施例に記載のシステインプロテアーゼ阻害活性の測定法によってシステインプロテアーゼ阻害活性を調べることにより、カゼイン又はペプチドと実質的に同一のタンパク質又はペプチドをコードする塩基配列が得られる。

#### 【0022】

カゼインは、 $\alpha$ -カゼイン、 $\beta$ -カゼイン、及び $\kappa$ -カゼインに分類されるが、本発明にはいずれのカゼインも用いることができ、好ましくは $\beta$ -カゼイン又は $\kappa$ -カゼインを用いることができる。

#### 【0023】

本発明に用いることができるカゼイン及びカゼインの部分ペプチドはカテプシンB、L及びパパイン等のシステインプロテアーゼに対して阻害活性を有する。システインプロテアーゼ阻害活性は、Barrett等の方法に従って測定することができる。本発明の実施例において、該測定方法について詳細に記載する。

#### 【0024】

本発明のシステインプロテアーゼ阻害剤はカゼイン又はカゼインの部分ペプチド、若しくはこれらを製剤学的に許容される製剤担体と組合わせて、経口的、又は非経口的にヒトを含む哺乳動物に投与することができる。本発明の製剤の投与単位形態は特に限定されず、治療目的に応じて適宜選択でき、具体的には、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、貼付剤、点眼剤、点鼻剤等を例示できる。製剤化にあたっては製剤担体として通常の薬剤に汎用される賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤、界面活性剤、注射剤用溶剤等の添加剤を使用できる。

#### 【0025】

本発明の製剤中に含まれるカゼイン又はカゼインの部分ペプチドの量は特に限定されず適宜選択すればよいが、例えばいずれも通常製剤中に0.005～60質量%、好ましくは0.05～40質量%とするのがよい。

**【0026】**

本発明の製剤の投与方法は特に限定されず、各種製剤形態、患者の年齢、性別、その他の条件、患者の症状の程度等に応じて決定される。本発明の製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度、その他の条件等により適宜選択される。通常有効成分としてのカゼイン又はカゼインの部分ペプチドの量は、0.1～1200mg/kg/日、好ましくは10～500mg/kg/日の範囲となる量を目安とするのが良く、1日1回又は複数回に分けて投与することができる。

**【0027】**

本発明のシスティンプロテアーゼ阻害剤は、システィンプロテアーゼが関与する疾患、例えばアレルギー、筋ジストロフィー、筋萎縮症、心筋梗塞、脳卒中、アルツハイマー病、多発性硬化症、白内障、骨粗鬆症、悪性腫瘍性高カルシウム血症、前立腺肥大症、乳癌、前立腺癌等の予防・治療剤、若しくは癌細胞の増殖や転移の抑制剤、又は細菌（スタフィロコッカス・アウレウスV8等）やウイルス（ポリオウイルス、ヘルペスウイルス等）の増殖抑制剤として有用である。本発明のシスティンプロテアーゼ阻害剤は、単独で使用しても良いが、公知の前記疾患の予防・治療剤、又は前記細菌・ウイルス増殖抑制剤と併用して使用することも可能である。併用することによって、前記疾患の予防・治療効果、又は前記細菌・ウイルス増殖抑制効果を高めることができる。併用する前記疾患の予防・治療剤、又は前記細菌・ウイルス増殖抑制剤は、本発明の組成物中に有効成分として含有させても良いし、本発明の組成物中には含有させずに別個の薬剤として組合わせて商品化して使用時に組み合わせても良い。

**【0028】**

本発明の飲食品組成物は、食品又は飲料にカゼイン又はカゼインの部分ペプチドを添加して製造することができ、経口的に摂取することが可能である。飲食品組成物の形態としては、清涼飲料、炭酸飲料、栄養飲料、果汁飲料、乳酸菌飲料等の飲料（これらの飲料の濃縮原液及び調整用粉末を含む）；アイスクリーム、シャーベット、かき氷等の氷菓；飴、チューインガム、キャンディー、ガム、チョコレート、錠菓、スナック菓子、ビスケット、ゼリー、ジャム、クリーム、焼

き菓子等の菓子類：加工乳、乳飲料、発酵乳、バター等の乳製品；パン；経腸栄養食、流動食、育児用ミルク、スポーツ飲料；その他機能性食品等が例示される。

### 【0029】

本発明の飲食品組成物において、カゼイン又はカゼインの部分ペプチドを添加する量は、飲食品組成物の形態によって適宜設定されるが、通常の食品又は飲料中0.005～60質量%、好ましくは0.05～40質量%となるように添加すればよい。

### 【0030】

本発明の飼料組成物は、飼料にカゼイン又はカゼインの部分ペプチドを添加して製造することができ、一般的な哺乳動物や家畜類、養魚類、愛玩動物に経口的に投与することが可能である。飼料組成物の形態としては、ペットフード、家畜飼料、養魚飼料等が例示され、穀類、粕類、糠類、魚粉、骨粉、油脂類、脱脂粉乳、ホエー、鉱物質飼料、酵母類等とともに混合して本発明の飼料組成物を製造することができる。

### 【0031】

本発明の飼料組成物において、カゼイン又はカゼインの部分ペプチドを添加する量は、飼料組成物の形態によって適宜設定されるが、通常の飼料中0.005～60質量%、好ましくは0.05～40質量%となるように添加すればよい。

### 【0032】

次に試験例を示して本発明を詳細に説明する。

#### [試験例1]

本試験は、乳中のシステインプロテアーゼ阻害物質を検出するために行った。

##### (1) 検出法

本発明者はプロテアーゼ阻害物質の検出法として「逆ザイモグラフィー」という手法を用い、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動のゲル上に存在するプロテアーゼ阻害物質の検出を行った。逆ザイモグラフィーとは通常のザイモグラフィーの逆の手法によるものであり、基本的原理は次のとおりである。即ち、ゼラチンを含むSDSポリアクリルアミドゲルにプロテアーゼ阻害物質を含むサンプ

ルをアプライし、電気泳動を行った後にゲルをプロテアーゼ溶液に浸漬してゲル中のタンパク質を分解する。この操作により阻害物質が存在する部分はプロテアーゼの活性を阻害することから、ゼラチンはプロテアーゼによる分解を免れ、これが染色液によって染色されることにより、阻害物質を識別することが可能となる。

### 【0033】

#### (2) 試験方法

本発明における逆ザイモグラフィーの方法は以下のとおりである。

牛乳中の全タンパク質及び天然のウシ $\beta$ -カゼインをサンプルとし、0.1%ゼラチンを含む12.5%SDSポリアクリルアミドゲルを用いて、電気泳動（以下、SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動をSDS-PAGEと略記することがある。）を行った。泳動後、ゲルを2.5%Triton X-100溶液に45分間浸漬して洗浄した後、更に45分間蒸留水に浸漬する操作を3回繰り返してゲルを洗浄した。このゲルを、1mgパパイン（31units/ml）を含む0.025M酢酸緩衝液（pH5.5）100mlに浸漬し、37℃で10時間保温してゼラチンを消化した。ゲルを蒸留水で洗浄後、染色液（0.025%クマシー・ブリリアント・ブルー（CBB）R-250、40%メタノール、7%酢酸水溶液）で1時間染色し、その後脱色液（40%メタノール、10%酢酸水溶液）で脱色を行った。

これとは別に、対照試験としてゼラチンを含まない12.5%SDSポリアクリルアミドゲルを用いて前記と同様に逆ザイモグラフィーを行った。さらに、通常の12.5%SDS-PAGE（CBB染色）を行った。

### 【0034】

#### (3) 試験結果

本試験の結果は図1に示すとおりである。図1は逆ザイモグラフィーのパターンを示す結果である。図1の1レーンは牛乳中の全タンパク質の通常のSDS-PAGEのパターン、2レーンは牛乳中の全タンパク質の逆ザイモグラフィーのパターン、3レーンは牛乳中の全タンパク質のゲルにゼラチンを含まない逆ザイモグラフィー（対照）のパターン、6レーンは天然のウシ $\beta$ -カゼインの逆ザイ

モグラフィーのパターン、7レーンは天然のウシ $\beta$ -カゼインのゲルにゼラチンを含まない逆ザイモグラフィー（対照）のパターンを各々示している。尚、図中矢印は天然のウシ由来 $\beta$ -カゼイン（分子量35kDa）のSDS-PAGEによる泳動位置を示している。尚、4レーン及び5レーンは、本試験例とは直接関係がない。

### 【0035】

図1から明らかなどおり、2レーンにおいてウシ $\beta$ -カゼインの泳動位置（35kDa）とほぼ同位置に逆ザイモグラフィーのポジティブなバンドが確認された。このことより、牛乳中にシステインプロテアーゼ阻害活性を有する物質の存在が確認された。また、6レーンにおいて天然のウシ $\beta$ -カゼインを泳動したパン用いた逆ザイモグラフィーにおいて、ポジティブなバンドが確認された。

以上の結果から、ウシ由来の $\beta$ -カゼインにシステインプロテアーゼ阻害活性を有することが示唆された。

### 【0036】

#### [試験例2]

本試験は、試験例1においてシステインプロテアーゼ阻害活性が示唆された35kDaのバンドについてN末端アミノ酸配列を決定するために行った。

##### (1) 試験方法

試験例1で使用した牛乳中の全タンパク質サンプルを同様に使用してSDS-PAGEを行った後、ポリビニリデンジフルオライド（PVDF）膜に転写し、PVDF膜をCBBで染色後、35kDa付近に泳動された染色バンドを切り出した。このバンドについて、ヒューレットパッカード社製G1005Aプロテインシーケンシングシステムを用いてN末端アミノ酸配列を決定した。

### 【0037】

##### (2) 試験結果

本試験の結果は図2に示すとおりである。図2は牛乳中の35kDa染色バンドのアミノ酸配列を決定した結果である。その結果、35kDa染色バンドのN末端アミノ酸配列はウシ $\beta$ -カゼインのそれと完全に一致した。従って、本試験

の結果と試験例1の結果の両者から、ウシ $\beta$ -カゼインはシステインプロテアーゼ阻害活性を有することが明らかとなった。

### 【0038】

#### [試験例3]

本試験は、カゼイン分子中におけるシステインプロテアーゼ阻害活性を有する領域を検索するために行った。

##### (1) 試験方法

ウシ $\beta$ -カゼイン250 $\mu$ gを、100mMトリス塩酸緩衝液(pH8.5)に溶解し、リシリエンドペプチダーゼにより35℃で16時間消化した。消化後のウシ $\beta$ -カゼインペプチド混合物にシステインプロテアーゼ阻害活性が保持されているかどうかを確認するために、システインプロアーゼ阻害活性を測定した。

阻害活性の測定方法はBarrett等の方法 [メソッド・イン・エンザイモロジー (Methods in Enzymology)、第80巻、第535～561ページ、1981年] を参考にして、次のとおり行った。即ち、0.1M酢酸緩衝液pH5.5に溶解したウシ $\beta$ -カゼインペプチド混合物溶液に、基質としてZ-Phe-Arg-MCA (最終濃度20mM:ペプチド研究所社製) を添加し、システインプロテアーゼ (本試験ではパパイン:シグマ社製) 溶液 (最終濃度: 15units/ml) を添加して混合し、37℃で10分間反応させた後、消化を受けた基質から遊離したAMCの蛍光強度 (励起波長: 370nm、発光波長: 460nm) を蛍光分光度計 (日立社製) を用いて測定した。

測定の結果、ウシ $\beta$ -カゼインペプチド混合物に阻害活性が保持されていることが確認されたので、引き続きペプチド混合物について、TSK Gel DDS-80Tsカラム (東ソー社製) を用いた逆相HPLCによるアセトニトリル直線濃度勾配溶出法によって、主要なピークを分離した。次に、分離したピークのサンプル (以下、ペプチドサンプルと記載する。) の各々について、前記と同様の方法でシステインプロテアーゼ阻害活性を測定した。

ペプチドサンプルの阻害活性測定の結果、活性を有するペプチドサンプルについて、ヒューレットパッカード社製G1005Aプロテインシーケンシングシス

テムを用いてそのアミノ酸配列を決定した。

### 【0039】

#### (2) 試験結果

本試験の結果は図2に示すとおりである。その結果、阻害活性を有する主要なペプチドサンプルは、図2中のウシ $\beta$ -カゼインのアミノ酸配列における142残基目Leuから160残基目Hisまでのアミノ酸配列（下線部：以下、該配列のペプチドをウシ $\beta$ -カゼインペプチドと記載する。）を有することが判明した。

### 【0040】

#### [試験例4]

本試験は、カゼイン類のシステインプロテアーゼに対する阻害効果を測定するために行った。

#### (1) 試験方法

試験試料として、ウシ $\beta$ -カゼイン、ウシ $\alpha$ -カゼイン、及びウシ $\kappa$ -カゼインを各々用いて、試験例3に記載のシステインプロテアーゼ阻害活性測定方法と同様の方法により前記試験試料のシステインプロテアーゼ阻害活性を測定した。

### 【0041】

#### (2) 試験結果

本試験の結果は、図3に示すとおりである。図3は、ウシ $\beta$ -カゼイン、ウシ $\alpha$ -カゼイン、及びウシ $\kappa$ -カゼインのパパインに対するシステインプロテアーゼ阻害効果を示す。その結果、 $\beta$ -カゼイン及び $\kappa$ -カゼインは $10^{-5}M$ の濃度でパパインを完全に阻害し、 $\alpha$ -カゼインについても若干弱いながらも $10^{-4}M$ でパパインの活性をほぼ阻害することが判明した。従って、 $\beta$ -カゼインだけでなく、 $\kappa$ -カゼインや $\alpha$ -カゼインについてシステインプロテアーゼ阻害活性を有することが明らかとなった。

### 【0042】

#### [試験例5]

本試験は、ウシ $\beta$ -カゼインのシステインプロテアーゼ阻害活性スペクトルを測定するために行った。

#### (1) 試験方法

試験試料としてウシ $\beta$ -カゼイン、システインプロテアーゼとしてパパイン、カテプシンB、及びカテプシンLを使用して、試験例3に記載のシステインプロテアーゼ阻害活性測定方法と同様の方法により、試験試料のシステインプロテアーゼ阻害活性スペクトルを測定した。

### 【0043】

#### (2) 試験結果

本試験の結果は図4に示すとおりである。図4は、パパイン、カテプシンB、及びカテプシンLに対するウシ $\beta$ -カゼインの阻害効果を測定した結果である。その結果、ウシ $\beta$ -カゼインが $10^{-5}M$ でパパインを完全に阻害することが判明した。またカテプシンB及びカテプシンLについてもウシ $\beta$ -カゼインが $10^{-4}M$ でそれらのプロテアーゼ活性をほぼ阻害することが判明した。従って、ウシ $\beta$ -カゼインはパパイン、カテプシンB、及びカテプシンLのプロテアーゼ活性を阻害し、幅広いシステインプロテアーゼ阻害活性スペクトルを有することが明らかとなった。

### 【0044】

#### [試験例6]

本試験は、ヒト $\beta$ -カゼインのシステインプロテアーゼに対する阻害効果を測定するために行った。

#### (1) 試験方法

常法に従って精製したヒト $\beta$ -カゼイン（例えば、ジャーナル・オブ・デイリー・サイエンス[J. Daily Sci.]、第53巻、第2号、第136～145ページ、1970年、に記載の方法によって精製）、及び実施例1で合成した配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列（ヒト $\beta$ -カゼインのアミノ酸配列）のうち、アミノ酸番号133～151のアミノ酸配列を有するペプチド（図5中、ヒト $\beta$ -カゼインの下線部ペプチド：以下、該配列のペプチドをヒト $\beta$ -カゼインペプチドと記載する。）を各々試験試料として、試験例3に記載のシステインプロテアーゼ阻害活性測定方法と同様の方法により、試験試料のシステインプロテアーゼ阻害活性を測定した。

### 【0045】

## (2) 試験結果

本試験の結果、ヒト $\beta$ -カゼインは $10^{-5}M$ でパパインのプロテアーゼ活性をほぼ完全に阻害することが判明した。また、ヒト $\beta$ -カゼインペプチドは、 $10^{-5}M$ でパパインのプロテアーゼ活性を65%阻害し、 $10^{-4}M$ でパパインのプロテアーゼ活性を完全に阻害することが判明した。

### 【0046】

#### 【実施例】

次に実施例を示して本発明を更に詳細に説明する。尚、本発明は以下の実施例に限定されるものではない。

#### 【実施例1】

配列表の配列番号1に記載のアミノ酸配列のうち、アミノ酸番号133～151のアミノ酸配列を有するペプチドを、以下の方法により製造した。

尚、前記本発明のペプチドは、自動アミノ酸合成装置（アプライド・バイオシステムズ社製。Model 433A）を用いて合成を行い製造を行った。

20%ピペリジン含有N-メチルピロリドン（アプライド・バイオシステムズ社製。以下、N-メチルピロリドンをNMPと略記する）により、ペプチド合成用固相樹脂であるHMP樹脂（アプライド・バイオシステムズ社製）のアミノ保護基であるFmoc基を切断除去し、NMPで洗浄した後、Fmoc-スレオニン〔具体的には、合成するペプチドのC末端アミノ酸に相当するFmoc-アミノ酸（アプライド・バイオシステムズ社製）〕をFastMoc（登録商標）リージェントキット（アプライド・バイオシステムズ社製）を使用して縮合させ、NMPで洗浄した。次に、前記Fmoc基の切断、続いて、C末端から2番目のアミノ酸に相当するFmoc-アラニンの縮合、及び洗浄を行い、さらにFmoc-アミノ酸の縮合及び洗浄を繰り返し、保護ペプチド樹脂を作製し、樹脂より粗製ペプチドを回収した。

### 【0047】

前記粗製ペプチドから、高速液体クロマトグラフィー（以下、HPLCと略記する。）によりペプチドの精製を行った。使用するカラムは逆相系のC18-O DS（メルク社製。Lichrospher100）を例示することができる。得られた精製ペ

ペプチドはHPLC分析を行い、精製物が单一であることを更に確認した。また、精製ペプチドのアミノ酸配列を、気相式自動アミノ酸シーケンサー（アプライド・バイオシステムズ社製。Model 473A）を用いて決定した結果、配列番号1のアミノ酸番号133～151のアミノ酸配列を有していた。

尚、同様の方法により配列番号2に記載のアミノ酸配列のうち、アミノ酸番号142～160のアミノ酸配列を有するペプチドも製造した。

#### 【0048】

##### [実施例2]

(ウシβ-カゼインを配合した錠剤の調製)

次の組成からなる錠剤のシステインプロテアーゼ阻害剤を次のこととにより製造した。

ウシβ-カゼイン（シグマ社製）	40.0 (%)
-----------------	----------

乳糖（森永乳業社製）	18.5
------------	------

トウモロコシ澱粉（日清製粉社製）	30.7
------------------	------

ステアリン酸マグネシウム（太平化学産業社製）	1.4
------------------------	-----

カルボキシメチルセルロースカルシウム（五徳薬品社製）	9.4
----------------------------	-----

ウシβ-カゼイン、乳糖、トウモロコシ澱粉及びカルボキシメチルセルロースカルシウムの混合物に、滅菌精製水を適宜添加しながら均一に混練し、50℃で3時間乾燥させ、得られた乾燥物にステアリン酸マグネシウムを添加して混合し、常法により打錠し、錠剤を得た。

#### 【0049】

##### [実施例3]

(カプセル入りウシβ-カゼインの調製)

乳糖（和光純薬工業社製）600g、トウモロコシデンプン（日清製粉社製）400g、結晶セルロース（和光純薬工業社製）400g及びウシβ-カゼイン（シグマ社製）600gを、50メッシュ篩（ヤマト科学社製）により篩分けし、厚さ0.5mmのポリエチレン製の袋にとり、転倒混合し、全自動カプセル充填機（Cesere Pedini社製。プレス式）を用い、前記粉末をカプセル（日本エランコ社製。1号ゼラチンカプセル、0p.Yellow No.6 Body、空重量は75mg）

に内容量275mgで充填し、ウシβ-カゼイン8.2mg入りのカプセル剤7,000個を得た。

### 【0050】

#### [実施例4]

(ウシβ-カゼインを添加した飲料の調製)

脱脂粉乳（森永乳業社製）90gを50℃の温湯800mlに溶解し、砂糖（日新製糖社製）30g、インスタントコーヒー粉末（ネスレ社製）14g、カラメル（昭和化工社製）2g、及びコーヒーフレーバー（三栄化学社製）0.01g、を攪拌しながら順次添加して溶解し、10℃に冷却し、ウシβ-カゼイン（シグマ社製）1gを添加し、ウシβ-カゼイン約0.1%を含むシステインプロテアーゼ阻害効果を有する乳飲料を調製した。

### 【0051】

#### [実施例5]

(ウシβ-カゼインを添加した経腸栄養食粉末の調製)

ホエー蛋白酵素分解物（森永乳業社製）10.8kg、デキストリン（昭和産業社製）36kg、及び少量の水溶性ビタミンとミネラルを水200kgに溶解し、水相をタンク内に調製した。これとは別に、大豆サラダ油（太陽油脂社製）3kg、パーム油（太陽油脂社製）8.5kg、サフラン油（太陽油脂社製）2.5kg、レシチン（味の素社製）0.2kg、脂肪酸モノグリセリド（花王社製）0.2kg、及び少量の脂溶性ビタミンを混合溶解し、油相を調製した。タンク内の水相に油相を添加し、攪拌して混合した後、70℃に加温し、更にホモゲナイザーにより14.7MPaの圧力で均質化した。次いで、90℃で10分間殺菌した後に、濃縮し、噴霧乾燥して、中間製品粉末約59kgを調製した。この中間製品粉末50kgに、蔗糖（ホクレン社製）6.8kg、アミノ酸混合粉末（味の素社製）167g、及びウシβ-カゼイン（シグマ社製）60gを添加し、均一に混合して、ウシβ-カゼインを含有するシステインプロテアーゼ阻害効果を有する経腸栄養食粉末約57kgを製造した。

### 【0052】

#### 【発明の効果】

以上詳記したとおり、本発明はカゼイン及びその部分ペプチドを有効成分とするシステインプロテアーゼ阻害剤に関するものであり、本発明により奏される効果は次のとおりである。

(1) 乳中に含まれるタンパク質であるので、安全性に優れ日常的に長期間投与又は摂取が可能である。

(2) 幅広いシステインプロテアーゼに対して阻害活性スペクトルを有する。

(3) システインプロテアーゼが関与する疾患の予防・治療剤として使用することが可能である。

【配列表】

SEQUENCE LISTING

<110> Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

<120> プロテアーゼ阻害剤

<130> P-B0259

<160> 2

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 226

<212> PRT

<213> Homo Sapiens

<220>

<221> sig\_peptide

<222> (1)…(15)

<223> casein

<400> 1

Met Lys Val Leu Ile Leu Ala Cys Leu Val Ala Leu Ala Leu Ala Arg

1

5

10

15

Glu Thr Ile Glu Ser Leu Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ile Thr Glu Tyr

20

25

30

Lys Gln Lys Val Glu Lys Val Lys His Glu Asp Gln Gln Gln Gly Glu

35

40

45

Asp Glu His Gln Asp Lys Ile Tyr Pro Ser Phe Gln Pro Gln Pro Leu

50

55

60

Ile Tyr Pro Phe Val Glu Pro Ile Pro Tyr Gly Phe Leu Pro Gln Asn

65

70

75

80

Ile Leu Pro Leu Ala Gln Pro Ala Val Val Leu Pro Val Pro Gln Pro

85

90

95

Glu Ile Met Glu Val Pro Lys Ala Lys Asp Thr Val Tyr Thr Lys Gly

100

105

110

Arg Val Met Pro Val Leu Lys Ser Pro Thr Ile Pro Phe Phe Asp Pro

115

120

125

Gln Ile Pro Lys Leu Thr Asp Leu Glu Asn Leu His Leu Pro Leu Pro

130

135

140

Leu Leu Gln Pro Leu Met Gln Gln Val Pro Gln Pro Ile Pro Gln Thr

145

150

155

160

Leu Ala Leu Pro Pro Gln Pro Leu Trp Ser Val Pro Gln Pro Lys Val

165

170

175

Leu Pro Ile Pro Gln Gln Val Val Pro Tyr Pro Gln Arg Ala Val Pro

180

185

190

Val Gln Ala Leu Leu Leu Asn Gln Glu Leu Leu Leu Asn Pro Thr His

195

200

205

Gln Ile Tyr Pro Val Thr Gln Pro Leu Ala Pro Val His Asn Pro Ile

210

215

220

Ser Val

225

&lt;210&gt; 2

&lt;211&gt; 224

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Bos taurus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; sig\_peptide

&lt;222&gt; (1)…(15)

<223> casein

<400> 2

Met Lys Val Leu Ile Leu Ala Cys Leu Val Ala Leu Ala Leu Ala Arg  
1 5 10 15

Glu Leu Glu Glu Leu Asn Val Pro Gly Glu Ile Val Glu Ser Leu Ser  
20 25 30

Ser Ser Glu Glu Ser Ile Thr Arg Ile Asn Lys Lys Ile Glu Lys Phe  
35 40 45

Gln Ser Glu Glu Gln Gln Gln Thr Glu Asp Glu Leu Gln Asp Lys Ile  
50 55 60

His Pro Phe Ala Gln Thr Gln Ser Leu Val Tyr Pro Phe Pro Gly Pro  
65 70 75 80

Ile Pro Asn Ser Leu Pro Gln Asn Ile Pro Pro Leu Thr Gln Thr Pro  
85 90 95

Val Val Val Pro Pro Phe Leu Gln Pro Glu Val Met Gly Val Ser Lys  
100 105 110

Val Lys Glu Ala Met Ala Pro Lys His Lys Glu Met Pro Phe Pro Lys  
115 120 125

Tyr Pro Val Glu Pro Phe Thr Glu Ser Gln Ser Leu Thr Leu Thr Asp  
130 135 140

Val Glu Asn Leu His Leu Pro Leu Pro Leu Gln Ser Trp Met His  
145 150 155 160

Gln Pro His Gln Pro Leu Pro Pro Thr Val Met Phe Pro Pro Gln Ser  
165 170 175

Val Leu Ser Leu Ser Gln Ser Lys Val Leu Pro Val Pro Gln Lys Ala  
180 185 190

Val Pro Tyr Pro Gln Arg Asp Met Pro Ile Gln Ala Phe Leu Leu Tyr  
195 200 205

Gln Glu Pro Val Leu Gly Pro Val Arg Gly Pro Phe Pro Ile Ile Val  
210 215 220

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、ウシ乳タンパク質の逆ザイモグラフィーの検出を示す図（写真）である。

【図2】 図2は、ウシ $\beta$ -カゼイン及びウシ $\beta$ -カゼインペプチドのアミノ酸配列を示す図である。

【図3】 図3は、パパインに対するカゼイン類のシステインプロテアーゼ阻害効果を示す図である。

【図4】 図4は、 $\beta$ -カゼインのシステインプロテアーゼ阻害活性スペクトルを示す図である。

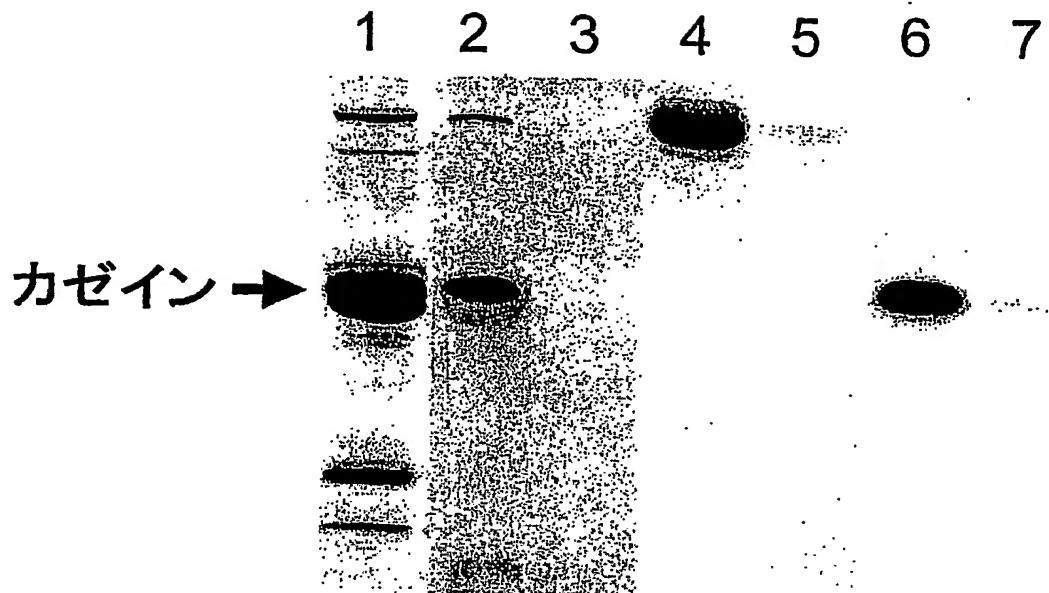
【図5】 図5は、ヒト $\beta$ -カゼイン及びヒト $\beta$ -カゼインペプチドのアミノ酸配列を示す図である。

## Best Available Copy

【書類名】

図面

【図 1】

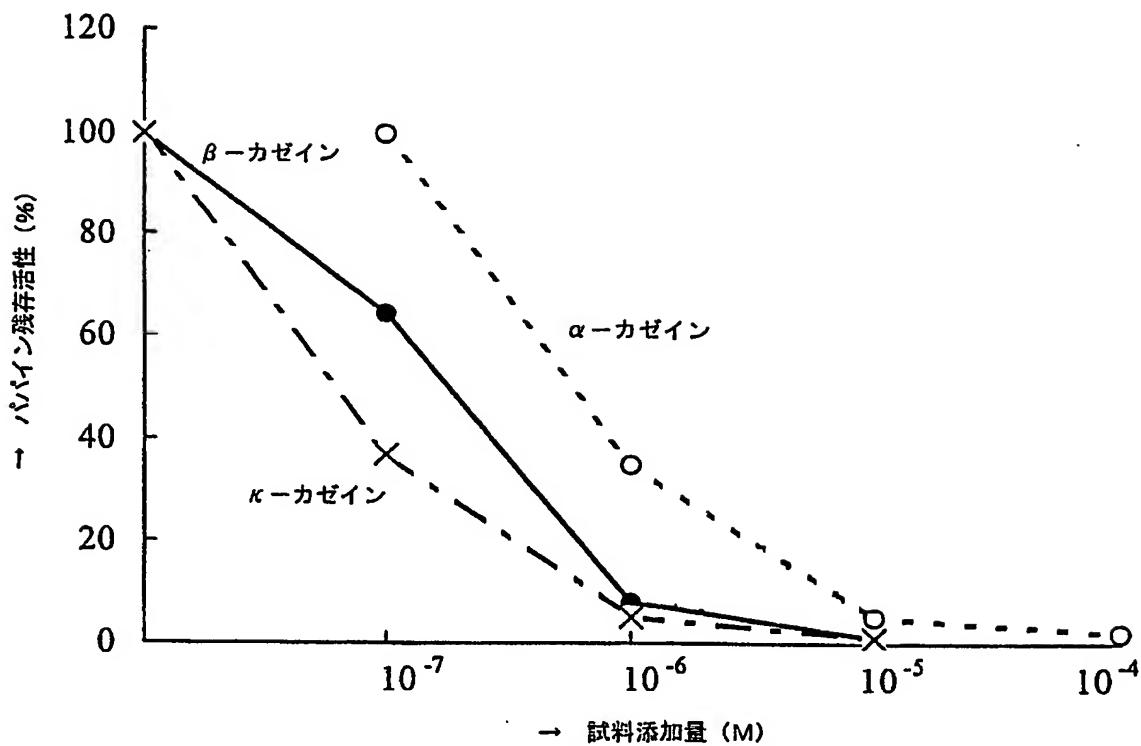


【図 2】

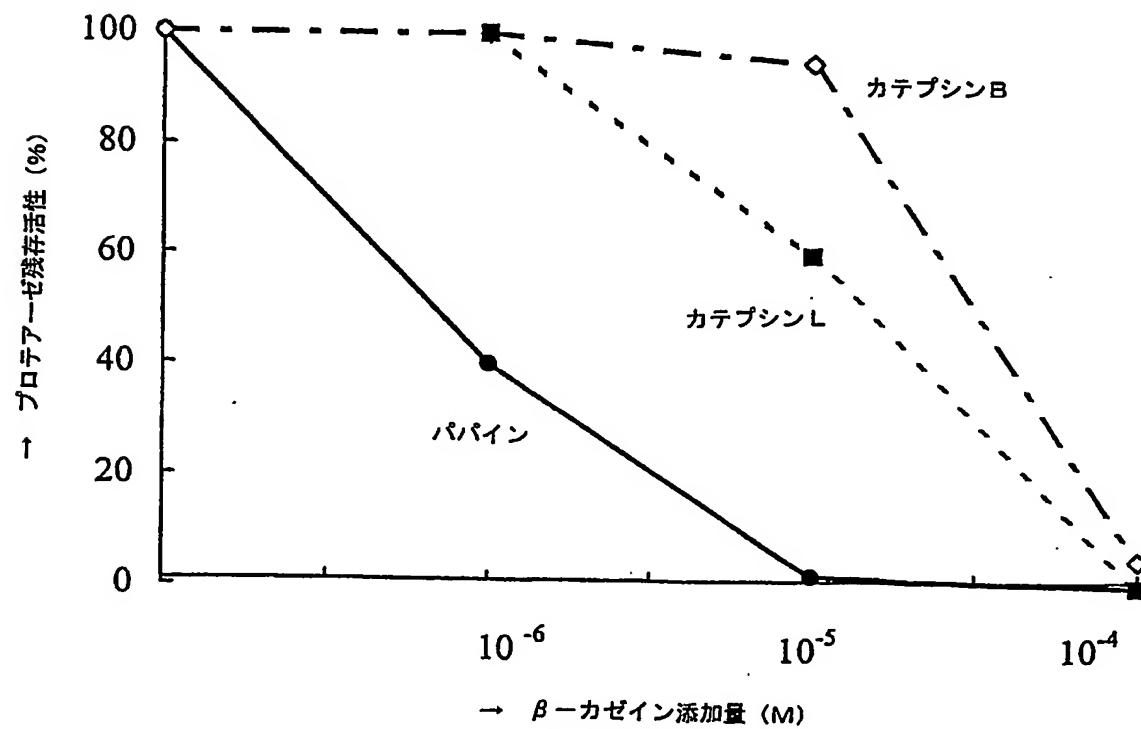
MKVLLACLV	ALALARELEE	LNVPGIEVES	LSSSEESITR	I NKKI EKFQS	EE QQQTDEL
QDKIHPPFAQT	QSLVYPFPGP	I PNSLQPNTP	PLTQTPVVVP	PFLQPEVMGV	SKVKEAMAPK
カジ $\beta$ -カゼイン (配列番号2)		<u>TLDVENLHL</u>	<u>PLPLLQSWMH</u>	QPHQPLPPTV	MFPPQSVLSL
SQSKVLPPVQ	KAVPPQRDM	PI QAFLLYQE	PVLGPVRGPF	PIIV	

ウシ $\beta$ -カゼインペプチド

【図3】



【図4】



【図 5】

MKVLLILACLV ALALARETIE SLSSEESIT EYKQKVEKVK HEDQQQGEDE HQDKIYPSFQ  
 PQPLIYPFVE PIPYGFLPQN ILPLAQPAVV LPVPPBIME VPKAKDTVYT KGRVMPVLKS  
 PTI PFFDPQI PKLTIDLENLH LPLPLIQPLIM QQVPQPIPQT LALPPQLWS VPQPKVLPIP  
 QQVVPYPQRA VPVQALLLNQ ELLINPTHQI YPVTPQLAPV HNPISV  
 ヒトβ-カゼイン  
 (配列番号1)  
 ヒトβ-カゼインペプチド

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 食品素材として幅広く利用することが可能であり、且つシスティンプロテアーゼが関与する疾患の予防・治療剤、並びに各種飲食品及び飼料等に利用することが可能なシスティンプロテアーゼ阻害剤を提供する。

【解決手段】 乳由来のタンパク質であるカゼイン及びカゼイン由来のペプチドフラグメントを有効成分として含有するシスティンプロテアーゼ阻害剤。

【選択図】 図3

特願2002-347801

出願人履歴情報

識別番号 [000006127]

1. 変更年月日 1990年 9月 6日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都港区芝5丁目33番1号

氏 名 森永乳業株式会社